

平成 21 年 4 月 14 日現在

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2006～2008

課題番号：18590572

研究課題名（和文）長寿関連ミトコンドリアDNA多型を用いたテーラーメイド予防法の確立

研究課題名（英文）Personalized prevention using the information of longevity-associated mitochondrial DNA polymorphism

研究代表者

小風 暁（KOKAZE AKATSUKI）

昭和大学医学部・教授

研究者番号：70271583

研究成果の概要：

長寿関連ミトコンドリア遺伝子多型（Mt5178 C/A 多型）と飲酒習慣との高血圧症リスクおよび高尿酸血症リスクへの交互作用、Mt5178 C/A 多型と喫煙習慣との呼吸機能への交互作用、Mt5178 C/A 多型とコーヒー飲用との高血圧症リスクおよび耐糖能異常リスクへの交互作用を論文発表した。また、Mt5178C/A 多型と心血管疾患の危険因子の重積との関連について検討し、Mt5178 C 型の男性においては毎日の飲酒が心血管疾患危険因子の重積と関連することを学会報告した。

交付額：

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2006 年度	500,000	150,000	650,000
2007 年度	500,000	150,000	650,000
2008 年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
総計	1,500,000	450,000	1,950,000

研究分野：公衆衛生学、分子疫学

科研費の分科・細目：社会医学 公衆衛生学・健康科学

キーワード：遺伝子多型、ミトコンドリア、長寿、生活習慣、予防医学

## 1. 研究開始当初の背景

これまでに長寿に関係すると考えられるミトコンドリア遺伝子多型についての報告がいくつかあった (Tanaka et al., 1998; Ivanova et al., 1998; De Benedictis et al., 1999; Ross et al., 2001; Niemi et al., 2003)。このうち Tanaka (1998) らは日本人における長寿関連ミトコンドリア遺伝子多型を報告している。その多型とはミトコンドリア DNA の 5178 番目のシ

トシンとアデニンの多型 (Mt5178 C/A polymorphism) である。彼らは百寿者における Mt5178A 型の遺伝子頻度が一般人口における Mt5178A 型の遺伝子頻度より統計学的に有意に高いことを報告した。Cann (1987) らや Ross (2001) らの報告によると世界的規模では Mt5178C 型の頻度が圧倒的に高いと推定されているが、日本人では Mt5178A 型の頻度が約 40% と比較的高い (Shimokata et al.,

2000). これらのことから長寿に関連する Mt5178A 型の頻度が比較的高いことが、日本人が世界で最も長寿を実現している一つの要因であるという仮説が提唱された。その後、主に臨床系の研究室より Mt5178 C/A 多型と主に生活習慣に起因する成人発症型疾患、とくに動脈硬化性疾患との関係についての報告が相次いだ。すなわち、Mt5178C 型の人には長寿型の Mt5178A 型の人に比較して心筋梗塞 (Mukai et al., 2003; Takagi et al., 2004)、脳血管疾患 (Ohkubo et al., 2002)、2 型糖尿病 (Wang et al., 2001) を発症しやすいことが報告されている。さらに 2 型糖尿病患者において頸動脈エコー検査の結果より Mt5178C 型の人には Mt5178A 型の人に比較して動脈硬化が進行しやすいことも報告されている (Matsunaga et al., 2001)。また小児期に発症することが多い 1 型糖尿病においても Mt5178C 型が Mt5178A 型に比べて発症しやすいことが報告されている (Uchigata et al., 2002)。この他、Mt5178 C/A 多型と食習慣との関連 (Aoyama et al., 2003) や気分障害との関連 (Kato et al., 2000) も報告されている。しかし、Mt5178 C/A 多型と悪性腫瘍との関連性はとくに認められていない (Iwao et al., 2003)。

私 (Kokaze) も主に健常者を対象として Mt5178 C/A 多型と血清脂質濃度との関係 (Kokaze et al., 2001)、及び Mt5178 C/A 多型と血清蛋白分画濃度との関係 (Kokaze et al., 2002) についての論文を発表した。その後、科学研究費補助金 (基盤研究 (C) (2)、2002-2004) を得て、更に研究を進め、Mt5178 C/A 多型と喫煙習慣との血清蛋白分画濃度への交互作用 (Kokaze et al., 2003)、Mt5178 C/A 多型と喫煙習慣および飲酒習慣との血清トリグリセリド濃度への交互作用 (Kokaze et al., 2003)、Mt5178 C/A 多型と血圧との関連 (Kokaze et al., 2004)、Mt5178 C/A 多型と眼圧との関連 (Kokaze et al., 2004)、Mt5178 C/A 多型と喫煙習慣との血球計数への交互作用 (Kokaze et al., 2005)、Mt5178 C/A 多型と血清電解質濃度との関連 (Kokaze et al., 2005)、Mt5178 C/A 多型と空腹時血糖および耐糖能との関連 (Kokaze et al., 2005) について論文を発表した。

## 2. 研究の目的

長寿関連ミトコンドリア DNA 多型の一つである Mt5178 C/A 多型と健康状態 (高血圧症リスク、耐糖能異常、血清尿酸値、呼吸機能) との関連、とくにそれら健康状態に及ぼす Mt5178 C/A 遺伝子型と飲酒習慣・喫煙習慣などとの交互作用を明らかにすることによって、遺伝情報を用いた生活習慣病の 1 次予防法 (テーラーメイド予防法) の確立に寄

与することを目的としている。

## 3. 研究の方法

茨城県水戸市 M 病院の人間ドック受診者で当研究の趣旨・内容を十分に説明し、同意を得られた男女計 602 名を対象とした。なお、上記を対象とした本研究は研究代表者の前任校である杏林大学医学部「医の倫理委員会」の承認の下で実施されている。食後 12 時間以上経過した対象者から採血後、末梢白血球より DNA を抽出し、制限酵素 *AluI* を用いた polymerase chain reaction - restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP) 法により遺伝子型の判別を行った。血圧、呼吸機能成績、血清脂質濃度、血糖値および糖負荷試験結果、血清尿酸値は人間ドックのデータを用いた。統計解析には Windows SAS を用いた。

## 4. 研究成果

(1) Mt5178C/A 多型と心血管疾患の危険因子の重積との関連について検討した。女性、データに欠損がある人を除く 332 名 (52.8 ± 7.8 歳) を解析の対象とした。心血管疾患の危険因子として高血圧 (収縮期血圧 130mmHg 以上、拡張期血圧 85mmHg 以上、降圧剤服用中のいずれか)、高トリグリセリド血症/低 HDL コレステロール血症 (トリグリセリド 150mg/dl 以上または HDL コレステロール 40mg/dl 未満)、高 LDL コレステロール血症 (LDL コレステロール 140mg/dl 以上)、耐糖能異常 (空腹時血糖 110mg/dl 以上、75 g 糖負荷試験 2 時間値 140mg/dl 以上、糖尿病治療中のいずれか)、高尿酸血症 (尿酸値 7.0mg/dl 以上) に着目し、Mt5178 C/A 遺伝子型間での危険因子の保有数について検討した。Mt5178C/A 遺伝子型間では危険因子の合計数に差は認めなかった。Mt5178 C/A 多型と飲酒習慣との交互作用を考慮して解析を行ったところ、毎日飲酒する Mt5178C 型は全く飲まないか毎日は飲酒しない Mt5178C 型に比較して心血管疾患の危険因子を 3 つ以上有するリスクの上昇を認めた (OR = 2.55, 95% CI: 1.01-6.43,  $P = 0.048$ )。Mt5178A 型の男性においては飲酒習慣と危険因子の保有数との関連は認められなかった。(小風暁ら、第 67 回日本公衆衛生学会総会、福岡市、平成 20 年 11 月)

(2) Mt5178C/A 多型におけるコーヒー飲用と高血圧症との関係について検討した。女性、糖尿病で治療中の人、データに欠損がある人を除く 398 名 (53.8 ± 7.8 歳) を解析の対象とした。本研究では収縮期血圧 (SBP) 140mmHg 以上、拡張期血圧 (DBP) 90mmHg 以上、降

圧剤服用中のいずれかに該当する場合を高血圧症とした。コーヒー飲用に関しては1日何杯飲むかを基礎データとして用いた。解析の結果、高血圧症患者の頻度が Mt5178C 型で高かった ( $\chi^2$ 検定、 $P=0.040$ )。次にコーヒー飲用について1日2杯以上と2杯未満に分けて検討したところ、Mt5178C 型においてコーヒー飲用が1日2杯以上の方は2杯未満の方に比較して高血圧症リスクの有意な低下を認めた (OR = 0.476, 95% CI: 0.266-0.851,  $P=0.012$ )。年齢、BMI、飲酒習慣、喫煙習慣、血清 HDL-コレステロール値、血清中性脂肪値、血清尿酸値および緑茶杯数で調整した後も同様の結果であった (adjusted OR = 0.454, 95% CI: 0.223-0.925,  $P=0.030$ )。なお、長寿型である Mt5178A 型の男性においてはコーヒー飲用 (1日杯数) と高血圧症リスクとの関連は認められなかった。(→Kokaze A et al. *J. Epidemiol. in press*)

(3) Mt5178C/A 多型におけるコーヒー飲用と耐糖能異常との関係について検討した。女性、データに欠損がある人を除く332名 (52.8 ± 7.8 歳) を解析の対象とした。本研究では空腹時血糖 110mg/dl 以上、75g 糖負荷試験2時間値 140mg/dl 以上、糖尿病治療中のいずれかに該当する場合を耐糖能異常とした。コーヒー飲用に関しては1日何杯飲むかを基礎データとして用いた。コーヒー飲用について1日0杯、1-3杯、4杯以上の3群に分けて検討した。年齢、BMI、飲酒習慣、喫煙習慣、血清中性脂肪値で調整したところ、Mt5178C 型においてコーヒー飲用が1日4杯以上の方は0杯の人に比較して耐糖能異常リスクの有意な低下を認めた (adjusted OR = 0.245, 95% CI: 0.066-0.914,  $P=0.036$ )。なお、長寿型である Mt5178A 型の男性においてはコーヒー飲用 (1日杯数) と耐糖能異常との関連は認められなかった。(→Kokaze A et al. *Handbook on Longevity: Genetics, Diet and Disease*. Nova Science, New York, *in press*)

(4) Mt5178 C/A 多型と呼吸機能の関係、および Mt5178 C/A 多型と喫煙習慣との呼吸機能への交互作用について検討した。女性、開腹手術を受けたことがある人、データに欠損がある人を除く、男性463名 (53.9 ± 7.6 歳) を解析の対象とした。呼吸機能成績 (% VC、FEV1/FVC) については人間ドックの結果を用いた。喫煙習慣については、非喫煙者、喫煙者の2群に分けた。55歳未満と55歳以上の2群に分けて検討したところ、粗データでは55歳未満の群で% VCが Mt5178A 型で高かったが ( $P=0.029$ )、55歳以上の群では特に差を認めなかった。次に喫煙習慣との交互作用を検討した。55歳以上の群では Mt5178 C/A 多型と喫煙習慣との FEV1/FVC への交互

作用を認め ( $P=0.049$ )、Mt5178C 型の喫煙者では Mt5178C 型の非喫煙者 ( $P=0.002$ ) および Mt5178A 型の非喫煙者 ( $P=0.006$ ) と比較して FEV1/FVC が低かったが、55歳未満の群では交互作用を認めなかった。(→Kokaze A et al. *J. Hum. Genet.* 52: 680-685, 2007)

(5) Mt5178 C/A 多型と高血圧症との関係を調べた。女性、糖尿病で治療中の人、データに欠損がある人を除く男性398名 (53.8 ± 7.8 歳) (高血圧症で治療中の人を含む) を解析の対象とした。Mt5178 C/A 多型と飲酒習慣との交互作用は収縮期および拡張期血圧と関連を有していた。ロジスティック回帰分析を行ったところ、Mt5178A 型は Mt5178C 型に比較して高血圧症リスクの有意な低下を認めた (OR = 0.619, 95% CI: 0.391-0.980,  $P=0.040$ )。特に60歳未満の群でその傾向が顕著であった (OR = 0.503, 95% CI: 0.279-0.906,  $P=0.022$ )。年齢、BMI、飲酒習慣、喫煙習慣、血清 HDL-コレステロール値、血清中性脂肪値および血清尿酸値で調整した後も同様の結果であった (対象全体: adjusted OR = 0.601, 95% CI: 0.365-0.988,  $P=0.045$ 、60歳未満: adjusted OR = 0.489, 95% CI: 0.261-0.919,  $P=0.026$ )。Mt5178 C/A 多型と飲酒習慣との交互作用を考慮に入れて解析を行ったところ、毎日飲酒する Mt5178C 型は全く飲まないか以前は飲んでいて現在は飲まない Mt5178C 型に比較して高血圧症リスクの有意な上昇を認めた (OR = 5.432, 95% CI: 2.130-13.86,  $P<0.001$ ; adjusted OR = 4.713, 95% CI: 1.672-13.28,  $P<0.001$ )。なお、長寿型である Mt5178A 型の男性においては飲酒習慣と高血圧症リスクとの関連は認められなかった。(→Kokaze A et al. *Hypertens. Res.* 30: 213-218, 2007)

(6) Mt5178 C/A 多型と血清尿酸値との関係を調べた。女性、現病歴のある人、データ欠損がある人を除いた男性321名 (53.0 ± 7.7 歳) を解析対象として、BMI25 未満241名と BMI25 以上80名の2群に分けて検討した。粗データでは尿酸値については Mt5178 C/A 型遺伝子型間でとくに差を認めなかった。飲酒頻度を考慮した上で、年齢、BMI、喫煙習慣、収縮期血圧、拡張期血圧、中性脂肪値、血清  $\gamma$ -GTP 値、血清クレアチニン値で調整したところ、BMI25 未満の群において Mt5178 C/A 多型と飲酒頻度との交互作用を認め ( $P=0.031$ )、Mt5178C 型で毎日飲酒する習慣を有する人はそうでない人に比較して尿酸値が高かった ( $P=0.018$ )。また、毎日飲酒する習慣を持つ Mt5178C 型の毎日飲酒する習慣を持つ Mt5178A 型に対する高尿酸血症 (血清尿酸値 6.5mg/dl 以上) のオッズ比は 3.26 (95% 信頼区間 1.14-9.29)、同じく毎日飲酒する習

慣を持たない Mt5178C 型に対する高尿酸血症のオッズ比は 3.22 (95%信頼区間 1.39-7.45) であった。BMI25 以上の群 (80 名) では飲酒頻度を考慮してもとくに有意な差を認めなかった。(→Kokaze A et al. *J. Hum. Genet.* 51: 765-771, 2006)

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 4 件)

- ① Akatsuki Kokaze, Mamoru Ishikawa, Naomi Matsunaga, Kanae Karita, Masao Yoshida, Tadahiro Ohtsu, Takako Shirasawa, Hideaki Sekii, Taku Ito, Teruyoshi Kawamoto, Yutaka Takashima. Longevity-associated NADH dehydrogenase subunit-2 237 Leu/Met polymorphism modulates the effects of coffee consumption on reduced risk of hypertension in middle-aged Japanese men. *J. Epidemiol.* in press. 査読あり
- ② Akatsuki Kokaze, Mamoru Ishikawa, Naomi Matsunaga, Masao Yoshida, Masao Satoh, Koji Teruya, Rie Honmyo, Takako Shirasawa, Hiromi Hoshino, Yutaka Takashima. Longevity-associated mitochondrial DNA 5178 C/A polymorphism and its interaction with cigarette consumption are associated with pulmonary function in middle-aged Japanese men. *J. Hum. Genet.* 52: 680-685, 2007. 査読あり
- ③ Akatsuki Kokaze, Mamoru Ishikawa, Naomi Matsunaga, Masao Yoshida, Masao Satoh, Koji Teruya, Yumi Matsuda, Rie Honmyo, Yoshiko Uchida, Yutaka Takashima. NADH dehydrogenase subunit-2 237 Leu/Met polymorphism modifies the effects of alcohol consumption on risk for hypertension in middle-aged Japanese men. *Hypertens. Res.* 30: 213-218, 2007. 査読あり
- ④ Akatsuki Kokaze, Mamoru Ishikawa, Naomi Matsunaga, Masao Yoshida, Masao Satoh, Koji Teruya, Rie Honmyo, Misako Yorimitsu, Yumi Masuda, Yoshiko Uchida, Yutaka Takashima. Longevity-associated NADH dehydrogenase subunit-2 237 Leu/Met polymorphism influences the effects of alcohol consumption on serum uric acid levels in nonobese Japanese men. *J. Hum. Genet.* 51: 765-771, 2006. 査読あり

[学会発表] (計 6 件)

- ① 小風 暁, 苅田香苗, 吉田正雄, 大津忠弘, 白澤貴子, 樫場八裕, 星野裕美, 照屋浩司: 長寿関連ミトコンドリア DNA 多型と心血管疾患危険因子の重積との関連解析. 第 67 回日本公衆衛生学会総会、平成 20 年 11 月 5-7 日、福岡.
- ② 小風 暁, 石川 守, 白澤貴子, 吉田正雄, 本名理恵, 照屋浩司, 高島 豊: 長寿関連ミトコンドリア DNA 多型におけるコーヒー飲用と耐糖能異常との関係解析. 第 78 回日本衛生学会総会、平成 20 年 3 月 28-31 日、熊本.
- ③ 小風 暁, 石川 守, 吉田正雄, 増田由美, 本名理恵, 佐藤正夫, 照屋浩司, 高島 豊: 長寿関連ミトコンドリア DNA 多型におけるコーヒー飲用と高血圧症との関係解析. 第 77 回日本衛生学会総会、平成 19 年 3 月 25-28 日、大阪.
- ④ 小風 暁: 長寿関連ミトコンドリア DNA5178C/A 多型と飲酒・喫煙習慣との相互作用. 第 3 回東京抗加齢医学研究会、平成 19 年 2 月 24 日、東京.
- ⑤ 小風 暁, 石川 守, 松永直美, 吉田正雄, 佐藤正夫, 照屋浩司, 増田由美, 本名理恵, 阿部淑子, 高島 豊: 長寿関連ミトコンドリア DNA5178C/A 多型と呼吸機能との関連解析. 第 17 回日本疫学会学術総会、平成 19 年 1 月 26, 27 日、広島.
- ⑥ 小風 暁, 石川 守, 吉田正雄, 増田由美, 本名理恵, 照屋浩司, 高島 豊: 長寿関連ミトコンドリア DNA5178C/A 多型と高血圧症との関連解析. 第 71 回日本民族衛生学会総会、平成 18 年 11 月 9, 10 日、那覇.

[図書] (計 1 件)

- ① Akatsuki Kokaze, Mamoru Ishikawa, Naomi Matsunaga, Kanae Karita, Masao Yoshida, Tadahiro Ohtsu, Takako Shirasawa, Yahihiro Haseba, Masao Satoh, Koji Teruya, Hiromi Hoshino, Yutaka Takashima. Longevity-associated mitochondrial DNA 5178 C/A polymorphism modifies the effect of coffee consumption on glucose tolerance in middle-aged Japanese men. In: Columbus F editor. *Longevity: Genetics, Diet and Disease*. Nova Science, New York, in press. 査読なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

小風 暁 (KOKAZE AKATSUKI)

昭和大学・医学部・教授

研究者番号：70271583

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし